

イダルシズマブ（遺伝子組換え）の「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	イダルシズマブ（遺伝子組換え）	プリズバインド静注液 2.5 g （日本ベーリンガーインゲル ハイム株式会社）
効能・効果	以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 ○生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時 ○重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時	
改訂の概要	1. 「臨床成績」の項の国際共同第Ⅲ相試験（1321.3 試験）の成績を更新する。 2. 「薬物動態」の項の腎機能障害患者における薬物動態を更新し、肝機能障害患者における薬物動態を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	1321.3 試験の最終試験成績が得られたことから、当該最終試験成績を「臨床成績」及び「薬物動態」の項に反映するため、改訂することは適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（<u>頻度不明</u>）： ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがある。</p>	<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（<u>0.2%</u>）： ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがある。</p>
<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 第I相試験でイダルシズマブが投与された被験者の8.5%（224例中19例）で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。</p>	<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 第I相試験でイダルシズマブが投与された被験者の8.5%（224例中19例）で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた¹⁾。<u>国際共同第III相試験でイダルシズマブが投与された患者の5.6%（501例中28例）で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた²⁾。</u></p>
<p>16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害患者 <u>183</u>例の患者から得られた結果より、正常の腎機能患者（クレアチニンクリアランス（CrCL）80mL/min <u>超</u>、C_{max}はN=<u>53</u>、</p>	<p>16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害患者 <u>411</u>例の患者から得られた結果より、正常の腎機能患者（クレアチニンクリアランス（CrCL）80mL/min <u>以上</u>、C_{max}はN=<u>89</u>、</p>

<p>AUC₀₋₂₄ は N=44) に比べて、軽度の腎機能障害患者 (CrCL 50mL/min <u>超 80mL/min 以下</u>)、中等度の腎機能障害患者 (CrCL 30mL/min <u>超 50mL/min 以下</u>)、高度の腎機能障害患者 (CrCL 30mL/min <u>以下</u>) の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、それぞれ <u>12%</u>、<u>21%</u>、<u>28%</u> (N=65、54、51) 及び <u>28%</u>、<u>79%</u>、<u>152%</u> (N=58、45、36) 上昇した²⁾。</p> <p>(新設)</p>	<p>AUC₀₋₂₄ は N=76) に比べて、軽度の腎機能障害患者 (CrCL 50mL/min <u>以上 80mL/min 未満</u>)、中等度の腎機能障害患者 (CrCL 30mL/min <u>以上 50mL/min 未満</u>)、高度の腎機能障害患者 (CrCL 30mL/min <u>未満</u>) の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、それぞれ <u>20%</u>、<u>29%</u>、<u>33%</u> (N=136、109、77) 及び <u>38%</u>、<u>90%</u>、<u>146%</u> (N=116、96、59) 上昇した²⁾。</p> <p>16.6.2 肝機能障害患者</p> <p>390 例の患者から得られた結果より、肝機能正常患者 (C_{max} は N=322、AUC₀₋₂₄ は N=272) に比べて、軽度の肝機能障害患者 (<u>AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 2 倍未満</u>)、中等度の肝機能障害患者 (<u>AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 2 倍以上 3 倍未満</u>)、高度の肝機能障害患者 (<u>AST あるいは ALT の上昇が基準値上限の 3 倍以上</u>) の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の変化は、<u>+1%</u>、<u>+4%</u>、<u>-2%</u> (N=40、4、24) 及び <u>-3%</u>、<u>+36%</u>、<u>+17%</u> (N=34、3、21) であった⁷⁾。</p>
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第 III 相試験</p> <p>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩による治療中の患者で生命を脅かす又は止血困難な出血を発現した患者 (グループ A) 若しくは緊急手術又は処置を要する患者 (グループ B) を対象として、本剤 1 バイアルを 15 分以内の間隔で 2 回計 5g を静脈内投与し、ダビガトランの抗凝固作用に対する本</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第 III 相試験</p> <p>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩による治療中の患者で生命を脅かす又は止血困難な出血を発現した患者 (グループ A) 若しくは緊急手術又は処置を要する患者 (グループ B) を対象として、本剤 1 バイアルを 15 分以内の間隔で 2 回計 5g を静脈内投与し、ダビガトランの抗凝固作用に対する本</p>

剤の中和効果及び安全性の検討を目的とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相症例集積試験における中間集計では患者 243 例（うち、日本人 4 例）を対象とした。主要評価項目として、本剤投与完了後 4 時間以内のダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の最大の中和効果を、中央検査機関で測定した dTT（希釈トロンビン時間）及び ECT（エカリン凝固時間）の値を用い、それぞれの 110% 基準値上限（ULN）に基づいて評価した。その結果、以下の成績が得られた⁶⁾。

中央検査機関で測定した dTT 及び ECT を用いて評価した中和効果の要約

		グループ A	グループ B	合計
dTT	評価対象となった患者数	<u>96</u>	<u>60</u>	<u>156</u>
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値（95%信頼区間）	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
	最大の中和効果が 100%	<u>94 (97.9)</u>	<u>58 (96.7)</u>	<u>152 (97.4)</u>

剤の中和効果及び安全性の検討を目的とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験では患者 503 例（うち、日本人 12 例）を対象とした。主要評価項目として、本剤投与完了後 4 時間以内のダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の最大の中和効果を、中央検査機関で測定した dTT（希釈トロンビン時間）及び ECT（エカリン凝固時間）の値を用い、それぞれの 110% 基準値上限（ULN）に基づいて評価した。その結果、以下の成績が得られた⁷⁾。

中央検査機関で測定した dTT 及び ECT を用いて評価した中和効果の要約

		グループ A	グループ B	合計
dTT	評価対象となった患者数	<u>212</u>	<u>119</u>	<u>331</u>
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値（95%信頼区間）	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
	最大の中和効果が 100%	<u>209 (98.6)</u>	<u>117 (98.3)</u>	<u>326 (98.5)</u>

	であった患者の割合 [N (%)]								
ECT	評価対象となった患者数	<u>125</u>	<u>91</u>	<u>216</u>	ECT	評価対象となった患者数	<u>269</u>	<u>176</u>	<u>445</u>
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)		本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
	最大の中和効果が 100% であった患者の割合 [N (%)]	<u>120 (96.0)</u>	<u>85 (93.4)</u>	<u>205 (94.9)</u>		最大の中和効果が 100% であった患者の割合 [N (%)]	<u>257 (95.5)</u>	<u>165 (93.8)</u>	<u>422 (94.8)</u>
<p>中和効果の評価は、イダルシズマブ投与後に 1 回以上血液凝固検査値が得られ、かつ、投与前の値が 110%ULN を超える患者を対象とした。中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100% 以上の場合、100%と示した。</p> <p>中和効果の計算式：{ (投与前の血液凝固検査値 - 投与後の血液凝固検査値) / (投与前の血液凝固検査値 - 110%ULN) } × 100%</p>					<p>中和効果の評価は、イダルシズマブ投与後に 1 回以上血液凝固検査値が得られ、かつ、投与前の値が 110%ULN を超える患者を対象とした。中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100% 以上の場合、100%と示した。</p> <p>中和効果の計算式：{ (投与前の血液凝固検査値 - 投与後の血液凝固検査値) / (投与前の血液凝固検査値 - 110%ULN) } × 100%</p>				

<p>日本人患者（4例）については評価対象としたすべての患者でdTT（2例）及びECT（3例）のいずれにおいても最大の中和効果は100%であった。本試験では、ほとんどの患者では、血漿中ダビガトランは本剤投与終了後から持続的に中和されたが、一部の患者では主に本剤投与12時間以上経過後に末梢からのダビガトランの再分布によると考えられる、非結合型総ダビガトラン濃度、血液凝固マーカー値の上昇が認められた。本剤が投与された243例中、副作用が報告された症例は13例（5.3%）であり、<u>血小板減少症、脳血管発作、頭痛、心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈、深部静脈血栓症、低血圧、肺塞栓症、下痢、びらん性胃炎、発疹、四肢痛、溢出、注入部位疼痛</u>が各1例（0.4%）にみられた。</p>	<p>日本人患者（12例）のうち、dTT（8例）及びECT（10例）それぞれで評価可能であったすべての患者で最大の中和効果は100%であった。本試験では、ほとんどの患者では、血漿中ダビガトランは本剤投与終了後から持続的に中和されたが、一部の患者では主に本剤投与12時間以上経過後に末梢からのダビガトランの再分布によると考えられる、非結合型総ダビガトラン濃度、血液凝固マーカー値の上昇が認められた。本剤が投与された503例中、副作用が報告された症例は31例（6.2%）であり、<u>2例以上認められた副作用は、低血圧が4例（0.8%）、頭痛、徐脈が各2例（0.4%）であった。</u></p>
<p>23. 主要文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ali M.et al. : J Med Genet.1998 ; 35 : 353-365 2) Yasawy MI.et al. : World J Gastroenterol.2009 ; 15 (19) : 2412-13 3) 社内資料：日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.1.3） 4) 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.2） 5) 社内資料：<u>ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験の薬物動態解析（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.3.1）</u> 6) 社内資料：<u>ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩</u> 	<p>23. 主要文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 社内資料：<u>抗イダルシズマブ抗体の影響（2016年9月28日承認、CTD 2.7.4 4.4.1.6）</u> 2) <u>Glund S.et al. : J Thromb Haemost.2019 ; 17 : 1319-1328</u> 3) Ali M.et al. : J Med Genet.1998 ; 35 : 353-365 4) Yasawy MI.et al. : World J Gastroenterol.2009 ; 15 (19) : 2412-13 5) 社内資料：日本人健康被験者での安全性及び臨床薬理試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.1.3） 6) 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2 2.2） 7) 社内資料：<u>ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩</u>

<p>で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験（ 2016年9月28日承認、CTD 2.7.3 2.2）</p> <p>7) Schiele F.et al. : Blood.2013 ; 121（18） : 3554-62</p> <p>8) 社内資料：薬効薬理試験（ダビガトランとの結合親和性）（ 2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.1）</p> <p>9) 社内資料：薬効薬理試験（ブタ鈍的肝外傷モデルにおける作用）（ 2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.4.2.2）</p>	<p>で治療中の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験（ 1321.3試験）総括報告書</p> <p>8) Schiele F.et al. : Blood.2013 ; 121（18） : 3554-62</p> <p>9) 社内資料：薬効薬理試験（ダビガトランとの結合親和性）（ 2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.1）</p> <p>10) 社内資料：薬効薬理試験（ブタ鈍的肝外傷モデルにおける作用）（ 2016年9月28日承認、CTD 2.6.2 2.4.2.2）</p>
---	---